

PROBLÉMY V RUTINNÍ DIAGNOSTICE UROTELIÁLNÍCH LÉZÍ

Dušková J.¹, Babjuk M.², Soukup V.²¹Ústav patologie 1. LF UK a VFN, Katedra patologie IPVZ a Vysoká škola zdravotní, Praha²Urologická klinika 1. LF UK a VFN a Katedra urologie IPVZ, Praha

Práce byla podpořena grantem IGA MZ NR 8934-3 a přednesena na 14. sjezdu slovenských a českých patolo-
 gů v Mojmírovciach, 6.– 8. 9. 2006

Souhrn

Narůstající incidence uroteliálních neoplazií a individualizované terapeutické postupy vyžadují od patologů stále přesnější diagnostiku uroteliálních lézí. Konsensus WHO/ISUP z r. 1998 (5) vyústil v přijetí nové klasifikace uroteliálních lézí (11). Jejich použití vyžaduje hodnocení znaků, jež jsou někdy v rutinním materiálu obtížně zjistitelné.

Materiál a metody: paralelní hodnocení více než 200 uroteliálních nádorů z denní biopsické diagnostiky vzorků dodaných univerzitní urologickou klinikou, podle Mostofiho klasifikace z r. 1973 a nové WHO/ISUP z r. 1998 přijaté jako základ pro WHO klasifikaci 2004.

Výsledky: V souvislosti s konzultačními dotazy jsme identifikovali některé problémové okruhy v diagnostice uroteliálních lézí, týkající se méně často typizace, častěji pak stupně a stadia (grading, staging).

Typing – problémy určení dignity se týkaly afekcí s invertovaným růstem a uroteliálních karcinomů produkujících hlen versus adenokarcinomů. Menší význam mají problémy s určením neobvyklých nádorů, protože se zpravidla jeví jako zvláštnost od počátku a jsou dořešeny pomocí imunohistochemie.

Grading byl někdy obtížný v následujících položkách: papilární hyperplazie vs. LG (Low grade) papilární karcinom, PUNLMP (Papillary urothelial neoplasia of low malignant potential) vs. LG papilární karcinom, HG (High grade) papilární karcinom s převahou LG struktury, monotónní typy HG plochých lézí a kombinované léze.

Staging přinášel často problém s identifikací jednoznačné iniciální invaze a subklasifikace pT1 na pT1a a pT1b s nárůstem rozpoznání slizničních struktur popsanych podrobně až v práci z r. 1983 (2). Zvykli jsme si popisovat přítomnost /absenci svaloviny detruzoru jakožto znaku určujícího hloubku resekcce; považujeme tento postup za vhodnější, než užití klinických kategorií stagingu Ta, T1 místo pTa, pT1. Na pomoc patologům zvyklým předchozímu způsobu klasifikace jsme zorganizovali postgraduální kurzy o aplikaci nových diagnostických kritérií přijatých novou verzí klasifikace uroteliálních nádorů WHO 2004. Byla vytvořena sbírka preparátů z rutinního materiálu s paralelním uvedením původní i nové klasifikace a obrazová databáze komentovaných histopatologických obrazů uroteliálních lézí v obrazově archivačním systému LUCIA Net. Volný přístup je na adrese <http://www.laboratory-imaging.com>. Obsahuje v současné době přes 80 komentovaných obrazů.

Závěr: zavedení nového systému klasifikace uroteliálních nádorů vyžaduje vyhodnocení některých dříve nepoužívaných znaků. Jejich osvojení lze usnadnit vedle klasické preparátové sbírky také užitím referenční elektronické obrazové databáze.

Klíčová slova: uroteliální patologie – WHO/ISUP konsensus klasifikace uroteliálních lézí – WHO klasifikace uroteliálních nádorů

Summary

Difficulties in Routine Diagnostics of Urothelium Lesions

Background: Facing the increasing frequency of urothelial neoplasms and stratified therapeutic strategy pathologists have to meet the demands of urologists for constantly increasing preciseness of the histopathology reports influencing the application of tailored therapeutic schemes. The WHO/ISUP consensus conference in 1998 (5) resulted into adoption of a new classification of the urothelial lesions (11). Its employment requires considering of features that can be difficult to find in the material provided.

Material and methods: parallel typing of more than 200 urothelial neoplasms from the daily routine biopsy samples provided by the faculty of medicine urology clinic according to the previous Mostofi 1973 and the new WHO/ISUP 1998 classification.

Results: Realizing the consultation demands we have identified some repetitive problems in the urothelium lesions diagnostics considering typing, grading, and staging of the lesions.

Typing was a less frequent source of problems. It appeared in classifying lesions with inverted growth, and mucin producing urothelial neoplasms vs. adenocarcinomas. Less important typing problems are represented by uncommon rare diagnoses, as they manifest from the beginning as a specialty solvable mostly with the help of immunohistochemistry.

Grading was experienced as troublesome in the following items: papillary hyperplasia vs. LG papillary ca, PUNLMP vs. LG papillary ca, HG papillary ca with a majority of LG material, monotonous types of HG flat lesions, and combined lesions.

Staging difficulties applied mostly in identification of the initial unequivocal invasion and the substaging of pT1 into pT1a and pT1b with learning to find the decisive mucosa structures described in detail as late as 1983 (2). We have implemented reporting the presence/absence of the detrusor muscle in the material as a marker describing the representativeness of the sample provided; we consider this approach less confusing than introduction of clinical staging terminology Ta, T1 instead of pTa, pT1. To help the practising pathologists accustomed to the previous classification system we have organized postgraduate courses dealing with the application of the new diagnostic criteria adopted by the new version WHO 2004 urothelial neoplasms classification. A slide collection from the routine biopsy material comparing the previous and the new classification and a reference image database with commented reference images are being developed in the LUCIA Net image archiving system. Free access for study is available at <http://www.laboratory-imaging.com>. Recently, it includes over 80 images.

Conclusion: adopting the new system of urothelial lesions classification requires consideration of formerly not employed features. The learning can be simplified with both classical slide collection & e-learning image database.

Key words: urothelial pathology – urothelial carcinoma – WHO/ISUP consensus of urothelial lesions classification

Čes.-slov. Patol., 44, 2008, No. 2, p. 29–34

Uroteliální nádory vykazují v ČR incidenci blízko západoevropské (v roce 2000 dle Národního onkologického registru činila u mužů $28/10^5$, u žen $9,8/10^5$). Jejich výskyt trvale narůstá. Etiologicky je nejvýznamnějším rizikovým faktorem kouření cigaret, jenž zvyšuje riziko 4–5krát. Mortalita zůstává v posledních letech poměrně stabilní (v r. 2000 $10,8/10^5$ u mužů a $3,6/10^5$ u žen) (1). Tato skutečnost do jisté míry odráží zlepšující se diagnostické a terapeutické možnosti specializovaných pracovišť, nicméně odhad biologického potenciálu čerstvě diagnostikovaného uroteliálního karcinomu zůstává stále nedořešenou záležitostí. Zasaňuje nepochybně do oblasti genetické, avšak i na úrovni klasické bioptické diagnostiky dochází v průběhu posledních let k upřesňování vyšetřovacích postupů a změnám klasifikace. Od roku 1974, kdy byla publikována první WHO klasifikace uroteliálních nádorů (9) vzrostla incidence uroteliálních karcinomů dvojnásobně. V průběhu třiceti let se ovšem rovněž ukázalo, že tato z hlediska patologů dobře reprodukovatelná klasifikace neposkytuje klinikům dostatečnou prognostickou informaci zejména v kategorii G2 papilokarcinomů, v níž se ocitla většina papilokarcinomů, často s velmi odlišným biologickým chováním. Proto byla ustavena pracovní skupina a následně zorganizována konference, jež vyústila ve formulaci nové klasifikace (5). V roce 2004 byla tato klasifikace bez podstatných změn přijata jako nová verze WHO (11).

Při zavádění nově formulované klasifikace do denní bioptické praxe s převahou cystoskopicky získaných vzorků čerstvě zjištěných i recidivujících nádorů močového měchýře jsme zaznamenali některá úskalí související s přechodem z předchozího systému hodnocení na současně přijaté. Proto byla tato problematika zařazena do programu postgraduálního doškolování obou kateder IPVZ, se vzájemnou účastí spolupracujících specialistů. Vedle prezentace současně přijatých jednotek nové klasifikace byla pozornost zaměřena zejména na otázky, jež se ukázaly být v denní praxi zdrojem diagnostických obtíží nebo rozpaků. Jimi se zabýváme v následujícím textu.

MATERIÁL A METODY

Pro účely postgraduálního kurzu bylo průběžně hodnoceno dle předchozí i současně přijaté klasifikace více než 200 uroteliálních nádorů z běžného bioptického materiálu dodávaného Urologickou klinikou 1. LF UK. (V tomto paralelním hodnocení pokračujeme na přání kliniky a v souladu s doporučením konference ESP a ESU z Palerma 2005 (12) dosud). V naprosté většině se jednalo o preparáty barvené HE, výběrově byla užitá jiné barvení (průkaz hlenu alc. modří pH 2,5), popř. imunohistochemické metody. Vyšetřované preparáty se staly ilustrační sbírkou a zdrojem obrazů počítačové databáze.

VÝSLEDKY

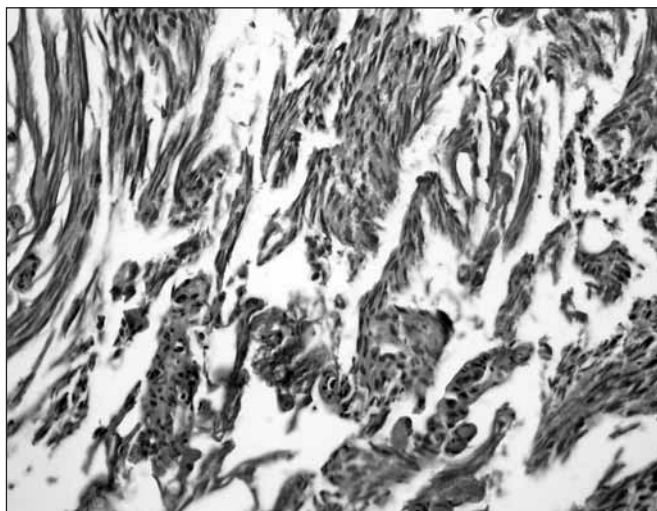
Zjištěná úskalí, spolu s našimi přístupy k diagnostickým obtížím jež vznikaly v rutinním vyšetřovacím procesu, jsou pro přehlednost v následujícím textu zařazeny do těchto okruhů:

- kvantita a kvalita materiálu
- typing
- grading
- staging

Kvantita a kvalita materiálu

V naprosté většině je vyšetřován elektrosekční materiál z cystoskopie. Sestává se z odřezků, jež by měly obsahovat celý odstraněný nádor a svalovinu detruzoru, ve zvláštní nádobce je pak dodáván materiál ze spodiny nádoru. S ohledem na požadovaný staging je nutno zablockovat veškerý materiál a toto doplnit v případech susp. iniciální invaze prokrajováním, popř. imunohistochemickým došetřením. Nežádoucí jsou spolu s nádorem a spodinou dodány i další vzorky pocházející z cystoskopie doplněné o vizualizaci dysplastické sliznice pomocí kyseliny 5-aminolevulové a následné cílené biopsie (1). Tento postup odpovídá „mapování“ doporučenému pracovní skupinou konference v Palermu 2005 (12).

Kvantita dodaného materiálu vzhledem k záměru odstranění celého nádoru zpravidla problém nepředstavuje. Elektrosekce je však zdrojem termických a někdy kombinovaně i mechanických artefaktů, jež mohou hodnocení uroteliálních změn zcela znemožnit (obr. 1). U drobných částek cílených



Obr. 1. Termické artefakty. Vyznačují se významným protažením buněk i jader, pro bližší hodnocení jsou tyto části materiálu ztraceny (HE, 100krát)

biopsií může představovat problém ztráta povrchové uroteliální vrstvy, pozornost je však nutno zaměřit na zbytkové struktury dyskohezivního plošného CIS, který může být reprezentován pouze nesouvislou bazální vrstvou silně dysplastických buněk s hyperchromními jádry – tzv. clinging carcinoma (8). Méně zkušenému patologovi zde hrozí podhodnocení nálezu (obr. 2).

Podrobný popis zpracování urologického bioptického materiálu včetně cystektomie je k dispozici jak v americké (10), tak v evropské (7) verzi. Oba texty jsou velmi podobné. Pozdější přináší navíc pokyny pro zpracování nádorů urachu (kolmo vedené excize až k pupku), pokyny pro zpracování nefroure-